

Нискомолекуларниот наспроти нефракционираниот хепарин во третман на венски тромбоемболизам

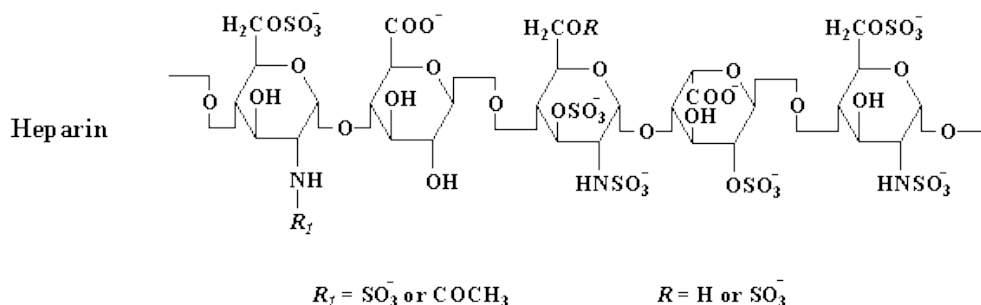
Употреба и начин на администрација

Хепаринот и неговите деривати (нискомолекуларниот хепарин – LMWH) се антикоагуланти од избор кога е потребен брз антикоагулантен ефект. Хепаринот е ефикасен при превенција на венски тромбоемболизам, за третман на длабоки венски тромбози и пулмонален емболизам, но нема ефект на веќе создаден тромб.

Поради негативната наелектризираност и големата молекулска маса не се абсорбира после орална администрација и затоа мора да се дава парентерално. Се преферира интравенски и субкутан пат на администрација. Интрамускуларна администрација се избегнува поради формирање на големи хематоми на местото на апликација. Кога хепаринот се дава интравенски се препорачува континуирана интравенска администрација за да се намали крварењето кое настанува со повремена интравенска инекција. При субкутана администрација се постигнува мала биорасположливост и антикоагулантен ефект после 1 до 2 часа и затоа доколку сакаме да постигнеме брз ефект почетната доза треба да е значително повисока и пропратена со ИВ инекција.

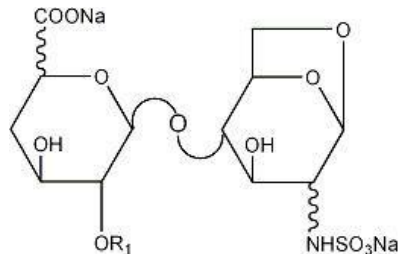
Состав и механизам на делување

Хепаринот претставува линеарен полисахарид од групата на високо сулфонирани гликозаминогликани и е една од најјаките киселини во човековото тело. Во својот состав има наизменично поставени дисахаридни единици, составени од D-глюкозамин и идуронска киселина.



Сл. 1а. Структура на нефракциониран хепарин

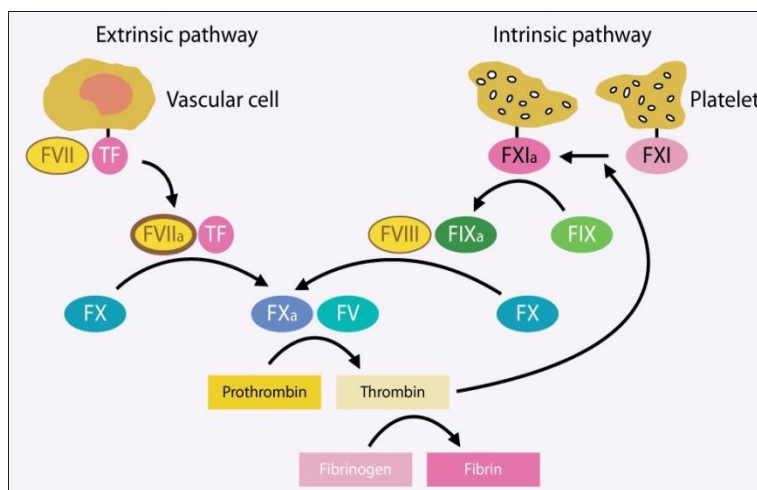
Нефракциониранит хепарин (UFH) е голема молекула со молекулска маса од 3000 до 30000Da (Сл. 1а), додека нискомолекуларниот хепарин (LMWH) е со молекулска маса од 4000 до 6000Da (Сл. 1б). Нискомолекуларниот хепарин е добиен со фракционизација на UFH, има значителни предности во однос на стандардниот хепарин и затоа денес почесто се користи во третман на постоперативен тромбоемболизам, длабока венска тромбоза и пулмонална емболија.



Сл. 1б. Структура на нискомолекуларен хепарин

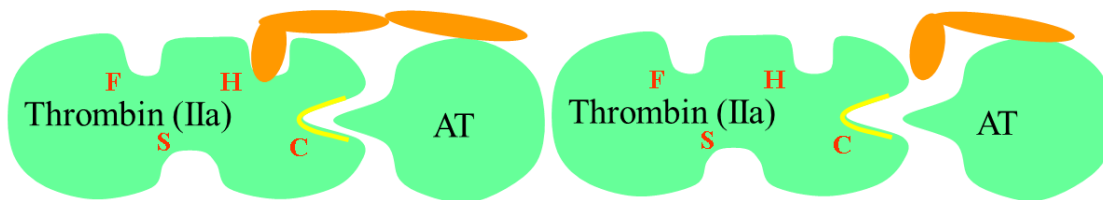
Антикоагулантниот ефект на хепаринот се должи на неговата структура и јакиот електронегативен набој кој се создава при негово растоварање. Електронегативниот набој е причина за негова интеракција со базните протеини односно ензимите кои учествуваат во процесот на коагулација. Хепаринот не влијае на тромбинот и тромбоцитите туку ги блокира факторите на коагулација.

Антикоагулантниот ефект на хепаринот настанува веднаш по апликацијата. Двете хепарински молекули делуваат на различен дел од коагулационата каскада поради разликите во нивната молекулска маса (Сл 2). Коагулационата каскада претставува нормален физиолошки процес кој овозможува коагулација на крвта со што се спречува значително губење на крв при повреди и сл. Составена е од серија на чекори во кои последователно се активираат протеазите кои учествуваат во коагулацијата. Крајниот резултат е претворање на фибриногенот (растворлив протеин) во нерастворлив фибрин. Фибринот заедно со тромбоцитите формира стабилен тромб.



Сл. 2. Коагулациона каскада

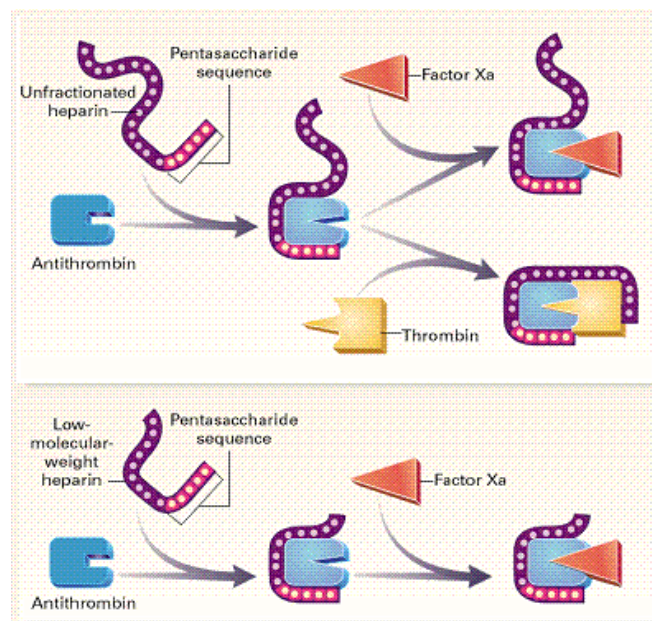
Антитромбин III (АТIII) е најзначаен плазма инхибитор на коагулационите протеази. Хепаринот има уникатен пентасахарид со висок афинитет на врзување со овој фактор (антиромбин III), со што неговото инхибиторно дејство врз тромбинот се забрзува за илјада пати. Оваа интеракција меѓу хепаринот и антитромбинот III продуцира конформациски промени во АТIII, чија промена придонесува забрзана деактивација на тромбинот (фактор IIa), фактор Ха и фактор IXa. Кој дел од коагулационата каскада ќе се инактивира зависи од молекулската маса на хепаринот. За успешно инактивирање на тромбинот потребно е формирање троен комплекс помеѓу АТIII, тромбинот и NFH. Затоа овој дел од коагулационата каскада се инактивира од молекули со големи молекулски маси кои имаат способност да формираат мост меѓу тромбинот и АТIII (Сл. 3а). Малите молекули со помалку од 18 сахарида не се во состојба да ги поврзат тромбинот и АТIII и не се во можност да го инактивираат тромбинот со АТIII (Сл 3б).



Сл. 3. а) нефракциониран хепарин

б) хепарин со ниска молекулска маса

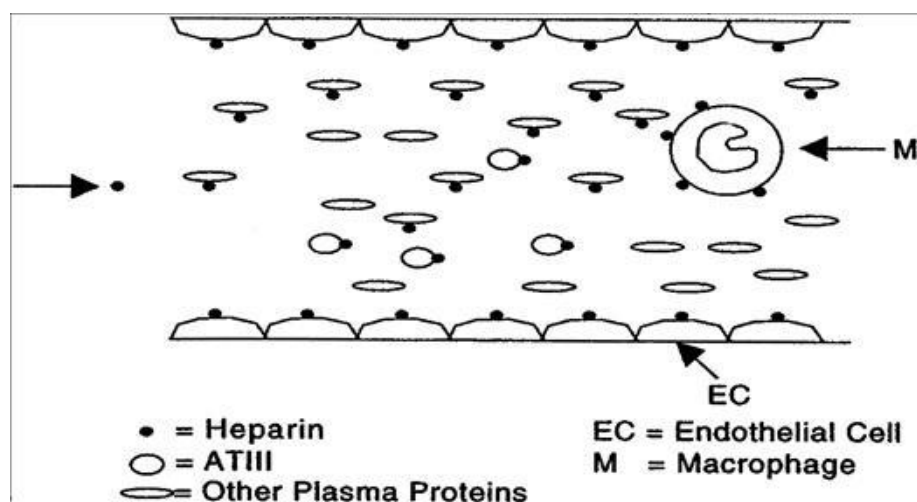
За инаktivација на факторот Ха не е потребно формирање на троен комплекс и се постигнува само со врзување на ензимот со АТIII. На овој начин делуваат хепаринските молекули со ниска молекулска маса кои вршат такви конформациски промени во антитромбинот што овозможуваат негото врзување за коагулациониот X фактор (фактор Ха) и негото инактивирање. (Сл. 4).



Сл. 4. Разлика во механизмот на делување на LMWH и UFH

Предности на хепаринот со ниска молекулска маса (LMWH) во однос на нефракционираниот хепарин (UFH)

Поради различната молекулска маса двете хепарински молекули делуваат на различен дел од коагулационата каскада и затоа има големи разлики во ефикасноста при терапија со истите. При користење на нискомолекуларниот хепарин многу поретко се јавува крварењето како компликација бидејќи Ха факторот се наоѓа порано во коагулационата каскада за разлика од тромбинот. Нископомекуларниот хепарин не реагира со тромбоцитите и затоа не предизвикува имуно-алергиска тромбоцитопенија. Во спротивно при терапија со UFH многу често се јавува оваа компликација пропратена со артериска тромбоза токму поради реакцијата со тромбоцитите. Поради високата негативна наелектризираност хепаринот се врзува за голем број на плазма протеини (вклучувајќи ги гликопротеини, липопротеини, фибриноген, фибронектин), ендотелните клетки, тромбоцитниот фактор 4, тромбоцитите (Сл 5).



Сл. 5. Неспецифични врзувања на нефракционираниот хепарин

Како резултат на ваквите неспецифични врзувања, нефракционираниот хепарин се одликува со доста непредвидливи фармакокинетски и фармакодинамски својста. Ова клинички се манифестира со слаба биорасположливост при ниски дози и релативно краток полуживот. Варијабилноста во плазма нивоата на UFH настанува најмногу поради врзувањата со тромбоцитниот фактор 4 кој може да се разликуваат од еден до друг пациент особено за време на активниот тромботичен процес. Тоа резултира со тешкотии при одредување на потребната количина на UFH кај одреден пациент и при одредување на точната доза. Затоа е потребно антикоагулантниот ефект на нефракционираниот хепарин постојано да се мониторира преку активационо парцијално тромбoplastично време (APTT) или преку тромбин коагулационото време.

Нискомолекуларниот хепарин се одликува со подобрена биорасположливост и продолжен полуживот. Подобрената биорасположливост (повеќе од 90%, двапати повеќе од UFH) е резултат на редуцираната реактивност со тромбоцитниот фактор 4 и продуктите на активираниот тромбоцити кои претставуваат хепарин инхибитори. Подобрената биорасположливост и продолжениот полуживот на LMWH дозволува употреба само на една (при профилакса) или две (при терапија) субкутани инекции во текот на денот, наместо две или три при терапија со UFH. Како резултат на развојот на овој режим на дозирање со нискомолекуларниот хепарин се избегнува тешкиот и скап лабораториски мониторинг. За разлика од нефракционираниот хепарин, кој главно се излучува преку црниот дроб, елиминацијата на нискомолекуларниот хепарин е преку бубрезите. Затоа посебно внимание треба да се обрати на пациентите со бубрежна инсуфициенција бидејќи кај нив може да дојде до пролонгирана инхибиција на коагулациониот X фактор и најчесто е потребно намалување на дозата. Доколку кај овие пациенти се користи терапевтската доза, се препорачува на секои 24-48 часа мерење на степенот на инактивација на Ха факторот за да се спречи ризикот од зголемено крварење.

Нискомолекуларниот хепарин е антикоагулант од избор за време на бременоста поради тоа што е исклучен трансплацентарниот премин. Поради фармаколошките предности и погодности многу клиничари го користат за спречување, испитување и следење на тромбозите поврзани со бременоста, особено кога е потребна пролонгирана администрација од неколку месеци. Праксата покажала дека употребата на нискомолекуларниот хепарин ја намалува инциденцата на појава на остеопороза како несакан ефект при користење на стандардниот хепарин. Меѓутоа сеуште се потребни повеќе информации од соодветно дизајнирани студии за да се заклучи дека ќе се избегне појава на овој пропратен несакан ефект со употреба на LMWH, особено кога е потребна долготрајна терапија со хепарин.

Денес многу почесто се користи нискомолекуларниот хепарин, наместо нефракционираниот хепарин за третман на длабока венска тромбоза. Освен тоа што е овозможено користење надвор од болнички услови како резултат на намалената потреба од лабораториско мониторирање, нискомолекуларниот хепарин обезбедува клинички и економски бенефиции во споредба со користењето на нефракционираниот хепарин. Со мета-анализата на клинички испитувања каде се споредуваат двата вида на хепарина е утврдено дека нискомолекуларниот хепарин го намалува ризикот од повторна појава на длабока венска тромбоза дури за 38% во споредба со нефракционираниот хепарин. Еден од најзначајните аспекти и предности на нискомолекуларниот хепарин се економските бенефиции, бидејќи клиничките трошоци за грижа на пациентите во овој случај се намалени околу половина во споредба со користењето на нефракционираниот хепарин.

Подготвил:

Асс. м-р. Марија Штерјова,
Проф. др. Емилија Јаневик-Ивановска
Оддел Фармација,
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип

Користена литература:

<http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=1079426>
<http://www.medscape.com/viewarticle/545955>
http://www.medicine.wisc.edu/~williams/heparin_lmwh_review_2008.pdf
<http://vmj.sagepub.com/content/3/1/41.full.pdf>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383472>
<http://www.ttuhschool.edu/sop/pharmprac/ambulatory/corepdfs/ac/chest-suppl-64s.pdf>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2827912/>